

Bull. Acad. Vét. de France, 1991, 64, 161-170

COMMUNICATIONS

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)

Présentation de la vidéo-cassette STIV⁽¹⁾ - AS.FOR.VET.LI.⁽²⁾

par Jeanne BRUGÈRE-PICOUX*, Philippe PETIT**
et Bernard COCHE***

RÉSUMÉ

Les auteurs décrivent le contenu de la vidéo-cassette STIV-AS.FOR.VET.LI. destinée à la formation continue des vétérinaires sur l'encéphalopathie spongiforme bovine.

Une rapide mise à jour complète cette description.

Mots clés : Encéphalopathie spongiforme bovine - Enseignement post-universitaire - Vidéo-cassette.

SUMMARY

BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY (BSE)
DEMONSTRATION OF VIDEOTAPE STIV-AS.FOR.VET.LI.

The authors describe the contents of the videotape conceived for post-graduate education of french practionners about bovine spongiform encephalopathy.

A short update is added.

Key words : Bovine spongiform encephalopathy - Post-graduate education - Videotape.

(1) Société Technique et Informatique Vétérinaire.

(2) Association pour la Formation continue des Vétérinaires Libéraux.

* Professeur de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort - 94704 Maisons-Alfort cedex (France).

** Directeur technique de la STIV, Maison des Vétérinaires, 10, place Léon-Blum - 75011 Paris (France).

*** Président de la Commission Epidémiologie au SNGTV, Maison des Vétérinaires, 10, place Léon-Blum - 75011 Paris (France).

INTRODUCTION

Suite à ma dernière communication et à votre demande, j'ai l'honneur de vous présenter la vidéo-cassette réalisée à l'initiative de la STIV sur la question de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

Comme la cassette est prévue pour se suffire à elle-même, je ne vais pas vous ennuyer avec un long discours de présentation pour vous annoncer ce que vous verrez bien plus clairement dans quelques instants. Je me limiterai à situer le contexte dans lequel elle a été élaborée puisqu'il s'agit-là d'un travail d'équipe.

Les Docteurs Vétérinaires PETIT, Directeur technique de la STIV et COCHE, Président de la Commission Epidémiologie au Syndicat National des Groupements Vétérinaires (SNGTV), m'ont demandé de concevoir ce programme vidéo d'enseignement post-universitaire destiné aux vétérinaires de tous horizons. Le travail a été réalisé en un temps record (puisque'il devait être prêt pour le Congrès Vétérinaire de Poitiers en octobre 1990), ceci en particulier grâce à l'efficacité des moyens techniques mis en œuvre par la STIV-AS.FOR.VET.LI.

Il serait présomptueux de ma part de vanter ici la qualité du contenu scientifique, mais je peux quand même me permettre de souligner l'excellente qualité technique de ce document qui est réellement de niveau professionnel. Les documents que vous verrez sont en partie d'origine anglaise, grâce à l'obligeance des services vétérinaires du Royaume-Uni et nous avons été aidés pour les exploiter par Mlle Sophie REIBEL, étudiante parfaitement bilingue en 4^e année à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, qui effectue une thèse sous notre direction sur ce sujet.

En ce qui concerne les cas des moutons atteints de tremblante, les documents proviennent du Service de Pathologie Médicale du Bétail de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

Nous avons aussi obtenu la collaboration d'un certain nombre de collègues concernés par les implications administratives de cette nouvelle maladie réputée légalement contagieuse, à savoir : M. le Pr PARODI, MM. les agrégés SAVEY et FONTAINE. Je préciserai aussi que cette vidéo-cassette est maintenant une cassette de référence au Ministère de l'Agriculture et à l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle a été aussi utilisée par les télévisions suisse et française à l'occasion des cas sporadiques qui sont apparus sur notre continent.

Cette cassette étant prévue pour être le support officiel d'une information permanente des vétérinaires de l'administration, son contenu sera actualisé au gré des événements. En effet, depuis le montage de cette vidéo-cassette, de nouvelles données (comme l'apparition de l'ESB en Suisse et en France) sont apparues. Nous en donnerons un rapide compte rendu après avoir présenté succinctement le contenu de notre vidéo-cassette.

PRESENTATION RESUMEE DE LA VIDEO-CASSETTE SUR L'ESB

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

L'ESB, apparue récemment en Grande-Bretagne, représente actuellement une véritable catastrophe pour l'élevage bovin dans ce pays. Depuis la première identification de la maladie en novembre 1986, le nombre de cas cliniques confirmés n'a cessé d'augmenter : à l'heure actuelle, l'ESB n'a été rencontrée sous une forme endémique que dans le Royaume-Uni. Les cas signalés en Irlande (une trentaine) et dans le sultanat d'Oman (2 cas) sont liés à des importations d'origine britannique. La possibilité de l'existence de cette affection avait été également suspectée chez des bovins aux Etats-Unis en 1985.

ESPÈCES AFFECTÉES

Cette maladie n'avait encore jamais été décrite dans l'espèce bovine. Elle fut très rapidement rattachée au groupe des encéphalopathies spongiformes subaiguës où l'on connaissait surtout, depuis le 18^e siècle en Europe, la tremblante du mouton et de la chèvre. On distingue classiquement deux aspects cliniques de la tremblante chez les ovins selon la prédominance des troubles nerveux d'ordre sensitif et moteur caractérisant cette affection : la forme prurigineuse et la forme « nerveuse » (fig. 1). De nombreuses analogies existent entre les aspects cliniques de la tremblante et ceux de l'ESB. C'est pourquoi nous avons présenté deux cas de tremblante dans cette vidéo-cassette.

Cette affection n'est pas spécifique aux ruminants domestiques car elle a été décrite également chez les ruminants sauvages (maladie du dépérissement chronique) et le vison (encéphalopathie transmissible du vison).

Expérimentalement de nombreux animaux de laboratoire se sont révélés sensibles et l'on peut citer également la première transmission réalisée chez un porc [11].

Ces affections sont comparables à des maladies humaines rares comme la *maladie de Creutzfeldt-Jakob* (MCJ), le *syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker* (GSS), le *kuru* ou la *maladie d'Alpers*.

ETUDE CLINIQUE

Symptômes : lorsque la maladie apparaît dans un troupeau bovin, l'attention de l'éleveur est attirée en premier lieu par une modification du comportement de l'animal, notamment une appréhension. Les symptômes sont dominés par l'apparition de troubles nerveux d'ordre sensitif et moteur (hyperexcitabilité, ataxie locomotrice) (fig. 2). L'état général

se détériore, l'animal maigrit et la maladie évolue très lentement vers la mort. Les symptômes ne sont pas identiques chez tous les animaux atteints [7, 8]. C'est pourquoi la vidéo-cassette présente 5 cas différents témoignant de cette variabilité de la symptomatologie de l'ESB.

Lésions : en l'absence de lésions macroscopiques spécifiques, seule l'observation des lésions histologiques (coupes effectuées au niveau du bulbe) permet de reconnaître cette affection avec certitude [23] (fig. 3 et 4).

Diagnostic : il faut souligner cependant ici que l'observation histologique d'une spongiose chez un bovin ne signifie pas obligatoirement qu'il s'agit d'une ESB, d'autres affections, voire des artefacts, pouvant conduire à des lésions semblables. C'est pourquoi, lors d'une suspicion clinique de cette affection dans une région où elle est connue sous une forme endémique pour une espèce donnée, le diagnostic histologique représente un excellent moyen pour confirmer cette suspicion. Mais en dehors de ce contexte, il est nécessaire d'associer le résultat de l'examen histologique aux commémoratifs cliniques.

Dans ce dernier cas, il importe alors de vérifier que cette encéphalopathie spongiforme est transmissible par inoculation à l'animal de laboratoire (reproduction expérimentale de la maladie). Ceci a été effectué dans le cas de l'ESB à la fois chez les bovins par inoculation intracérébrale [10] et chez la souris, en particulier chez cette dernière par administration orale d'un broyat d'encéphale [1].

Une suspicion clinique peut être également confirmée par l'observation au microscope électronique des filaments associés à la tremblante, ou à l'ESB, ou « scrapie-associated fibrils » (SAF), ou par la mise en évidence de la protéine-prion (western-blot) à partir d'homogénats de cerveau (*si celui-ci n'a pas été formolé*).

Le diagnostic différentiel est important à considérer lors de l'apparition d'un premier cas dans un troupeau de bovins. Ce diagnostic concerne principalement les maladies métaboliques comme la tétanie d'herbage (hypomagnésémie), la forme nerveuse de l'acétose ou la carence en cuivre [16]. En France ce diagnostic différentiel doit concerner aussi la rage (ou encore la maladie d'Aujeszky ou pseudo-rage) bien que l'évolution de ces maladies virales soit aiguë. Au Royaume-Uni, la listériose a parfois été également confondue avec l'ESB.

Il faut remarquer qu'il n'existe pas à l'heure actuelle d'autres moyens que le diagnostic histologique pour confirmer en pratique courante une suspicion clinique d'une encéphalopathie spongiforme. En l'absence d'anticorps spécifiques, il serait intéressant de rechercher des marqueurs utilisables en pratique courante permettant un diagnostic *ante mortem* à partir du sang ou de l'urine.



Fig. 1

Mouton atteint de tremblante présentant une posture caractéristique (Photo J. BRUGÈRE-PICOUX, ENVA).



Fig. 2

Vache atteinte d'ESB présentant une attitude typique, la tête portée basse avec les oreilles dirigées vers l'arrière (Photo MAFF, Crown Copyright).

ORIGINE DE L'ESB ?

Dès l'apparition de la maladie, la question de l'origine de cette ESB au Royaume-Uni a été posée. Plusieurs hypothèses pouvaient être émises. Certaines ont été rapidement éliminées à la suite des enquêtes effectuées : origine iatrogène (vaccin ou médicament contaminé), importation de bovins atteints ou de produits d'origine animale contaminés, maladie transmise directement par contact avec des moutons atteints de tremblante...

En fait, le seul dénominateur commun entre les animaux atteints était l'administration d'un aliment comportant des farines de viandes ou d'os d'où l'hypothèse (la plus plausible) selon laquelle l'ESB serait le résultat de la contamination de ces farines par un agent semblable à celui de la tremblante du mouton.

Par ailleurs, il s'avérait qu'une modification avait été apportée aux environs de 1980 dans le mode de préparation de ces farines, permettant ainsi d'estimer que les jeunes bovins avaient pu être infectés à partir de 1981.

Ainsi, l'agent causal des encéphalopathies spongiformes se révèle un agent infectieux remarquable par sa résistance aux désinfectants chimiques et physiques usuels. Les particularités physicochimiques et structurales singulières de l'agent responsable des encéphalopathies spongiformes animales et humaines, ajoutées à son incapacité à provoquer une quelconque réponse immunitaire, le distinguent des agents infectieux conventionnels, virus et bactéries. Le terme d'agent transmissible non conventionnel (ATNC) a été créé à son usage. En 1982, PRUSINER a proposé le terme de *prion* afin de distinguer cet ATNC des virus et des viroïdes. Le composant majoritaire (si ce n'est unique) et nécessaire de la particule infectieuse est une protéine appelée *Pr P^{Sc}* (Scrapie Prion Protein). Ce prion a pu être retrouvé dans les tissus lymphoïdes (rate, thymus, nœuds lymphatiques...), les tissus placentaires et le système nerveux central (en particulier en fin d'évolution de la maladie). Il n'a jamais été mis en évidence dans le colostrum ou le lait.

L'ESB EST-ELLE UNE ZOONOSE ?

Bien que ceci ait été suspecté parfois, il n'a jamais été possible de démontrer que la tremblante du mouton pouvait être transmissible à l'homme, en particulier par l'ingestion de cervelles de moutons adultes.

L'émergence de l'ESB sous une forme épizootique dans une espèce jusque-là épargnée repose le problème de façon plus aiguë dans la mesure où les tissus lymphatiques (rate, thymus) chez le jeune bovin et le système nerveux central (cerveau, moelle épinière) chez le bovin adulte pourraient représenter une source potentielle de contamination pour l'homme au cas où l'agent de l'ESB lui serait transmissible.

Dans la vidéo-cassette l'avis d'un expert comme le Dr KIMBERLIN permet de souligner les analogies et les éventuelles différences pouvant

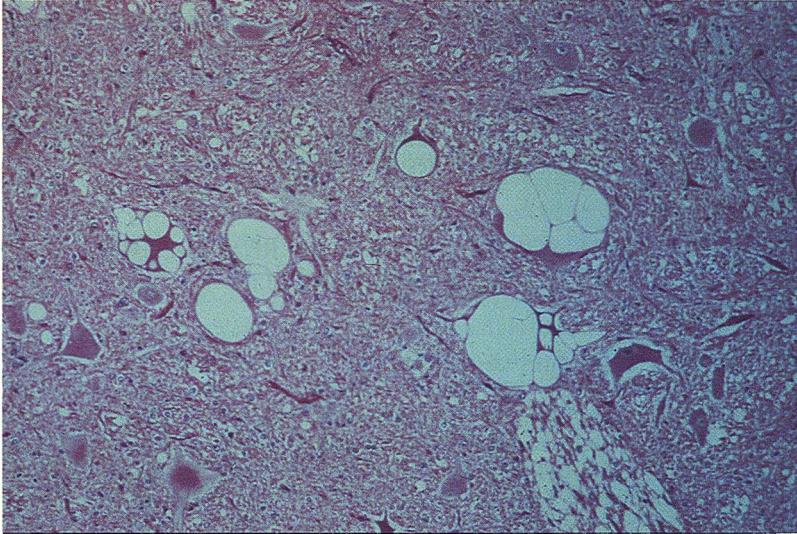


Fig. 3

Coupe histologique du cerveau d'une vache atteinte d'ESB : dégénérescence vacuolaire du péricaryon dans le noyau vestibulaire (Photo MAFF, Crown Copyright).

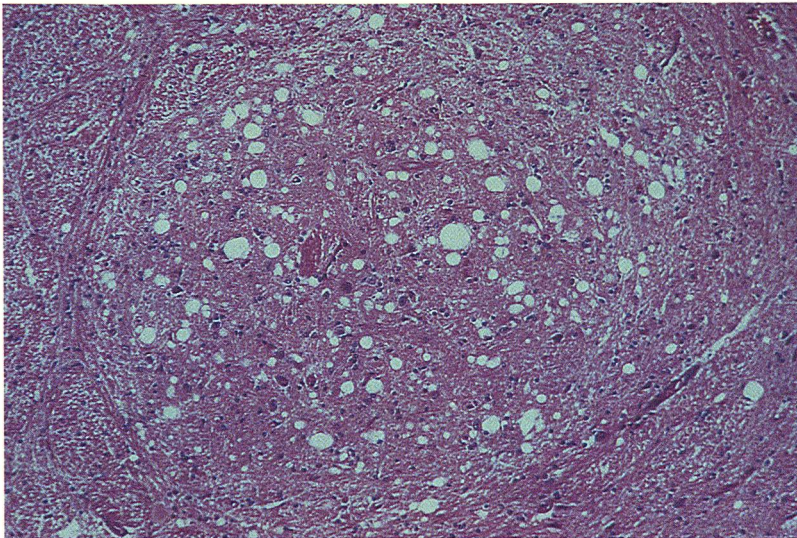


Fig. 4

Coupe histologique du cerveau d'une vache atteinte d'ESB : spongieuse du neuropile dans le noyau du faisceau solitaire (Photo MAFF, Crown Copyright).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les Drs R. BRADLEY et J. BAILEY (MAFF, Laboratoire Central Vétérinaire de Weybridge, Royaume-Uni) qui leur ont aimablement communiqué les clichés correspondant aux vaches atteintes d'ESB.

exister entre l'ESB et la tremblante : « en raison d'une différence possible entre l'agent de la tremblante et celui de l'ESB, tous les risques ont été écartés en interdisant la consommation des abats de bovins âgés de plus de 6 mois ».

On pourrait cependant souhaiter que l'interdiction concernant les abats s'étende aussi aux bovins âgés de moins de 6 mois.

DONNEES POSTERIEURES A LA REALISATION DE LA VIDEO-CASSETTE

EPIDÉMIOLOGIE

En mars 1991, près de 26 000 cas ont été signalés dans plus de 11 000 fermes anglaises [2], soit actuellement près de 1 500 cas confirmés par mois dans tout le Royaume-Uni [9]. Ainsi, dans certaines régions géographiques comme le sud de l'Angleterre, le pourcentage des fermes ayant eu des cas d'ESB a pu atteindre jusqu'à la moitié des troupeaux. Cependant, il faut remarquer que, le plus souvent (une ferme sur deux), un seul cas est observé par troupeau [2].

Sur le continent européen la maladie a été reconnue officiellement en Suisse en novembre 1990, puis en France en mars 1991. Au mois d'avril 1991 on recense 4 cas suisses et 3 cas français, dans les Côtes d'Armor, en Ile-et-Vilaine et dans la Manche. L'interdiction de distribution de farines de viandes anglaises datant de juillet 1989 pour la France et la maladie étant plus fréquemment rencontrée entre 3 et 6 ans d'âge, on peut prévoir que les cas sporadiques qui pourront être liés à ce mode de contamination pourront être observés surtout entre 1991 et 1994, et jusqu'en l'an 2000.

Des cas d'encéphalopathies spongiformes (dont on n'a pas encore démontré l'infectiosité) ont été également décrits chez des chats anglais [15, 26].

Les derniers résultats épidémiologiques [25] confirment l'hypothèse d'une transmission par l'aliment, montrant que le prion infectant dans les farines était vraisemblablement d'origine ovine (carcasses de moutons atteints de tremblante). Il ne s'agit pas d'une nouvelle souche de tremblante plus pathogène pour l'espèce bovine mais plutôt d'une augmentation de la dose infectante liée à une inactivation insuffisante du prion. Il est aussi vraisemblable que la souche adaptée à l'espèce bovine ait été ensuite recyclée en 1984-1985 par l'intermédiaire de carcasses de bovins dans les farines de viandes, d'où une plus grande sensibilité des bovins à la dose infectante et une augmentation du nombre des cas à partir de 1989 [24].

Si le mode de transmission de l'ESB par l'aliment semble représenter maintenant un « cul-de-sac » épidémiologique, les animaux nés après le 18 juillet 1988 (date de l'interdiction de l'utilisation de protéines animales au Royaume-Uni) ne devraient pas être atteints d'ESB.

Cependant, les études concernant la tremblante chez le mouton témoignent d'une possibilité de transmission horizontale et verticale (périnatale). La possibilité d'une transmission horizontale est connue depuis longtemps chez le mouton lors d'une contamination de l'environnement à la mise bas [4, 12, 18]. Cette transmission semble pouvoir s'effectuer par l'intermédiaire d'une pâture contaminée [17]. Une expérience récente de BROWN et GAJDUSEK [5] ayant permis de vérifier que l'agent de la tremblante pouvait survivre plus de 3 années dans le sol dans la région de Washington démontre le danger de pollution biologique représenté par les tissus ou les carcasses contaminés n'ayant pas subi un traitement thermique efficace.

L'apparition récente d'une encéphalopathie chez une jeune antilope Koudou âgée de 19 mois, n'ayant pas ingéré de farines de viandes contaminées mais dont la mère était morte de la même maladie 13 mois plus tôt au Royaume-Uni, repose ce problème du risque de transmission verticale (périnatale) de l'ESB chez les bovins [21]. Par ailleurs, parmi la descendance des cas confirmés d'ESB ayant également présenté la maladie, un seul cas correspond à un animal né après juillet 1988 [3]. Ces exemples ne permettent pas encore de confirmer la possibilité d'une transmission verticale ou périnatale de l'ESB.

MÉTHODES DE DIAGNOSTIC

Récemment, Ikegami et coll. [14] ont montré qu'il était possible de diagnostiquer l'infection chez des moutons apparemment sains en pratiquant une biopsie de nœuds lymphatiques explorables.

Par ailleurs, une *méthode électrochimique* a permis de noter la présence dans l'urine de moutons atteints de tremblante d'un composé encore non identifié absent chez les moutons normaux [6]. Des études sont actuellement en cours pour vérifier si ce paramètre urinaire non spécifique peut permettre de réaliser un test de diagnostic du vivant de l'animal.

PATHOGÉNIE

En ce qui concerne la pathogénie de ces encéphalopathies transmissibles, il faut souligner les difficultés rencontrées pour expliquer comment une maladie peut être à la fois transmissible et génétique.

Les expériences de Prusiner et coll. [19, 20, 22] pratiquées sur des souris transgéniques possédant le gène de la PrP du hamster confirment la notion de barrière d'espèce pour l'agent infectieux : ces souris inoculées avec une souche de prion hamster, présentent une évolution clinique similaire à celle rencontrée chez le hamster alors que les souris témoins se révéleront beaucoup plus résistantes à l'infection.

Par ailleurs, dans cette même équipe [13], il a été possible de reproduire chez des souris une affection similaire au syndrome de GSS en insérant la mutation connue dans ce syndrome humain dans la séquence codante du gène PrP de ces souris, ce qui favoriserait l'hypothèse du caractère génétique de ces affections.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BARLOW (R.M.), MIDDLETON (D.J.). — Dietary transmission of bovine encephalopathy to mice. *Vet. Rec.*, 1990, 126, 111-112.
- [2] BRADLEY (R.). — 1991 (communication personnelle).
- [3] BSE found in calf born after start of feed ban. *Vet. Rec.*, 1991, 128, 314.
- [4] BROTHERSTON (J.G.), RENWICK (C.C.), STAMP (J.J.) *et al.* — Spread of scrapie by contact to goats and sheep. *J. Comp. Pathol.*, 1968, 78, 9-17.
- [5] BROWN (P.), GAJDUSEK (D.C.). — Survival of scrapie virus after 3 years'interment. *The Lancet*, 1991, 337, 269-270.
- [6] BRUGÈRE (H.), BANISSI (G.), BRUGÈRE-PICOUX (J.), CHATELAIN (J.), BUVET (R.). — Recherche d'un témoin biochimique urinaire de l'infection du mouton par la tremblante. *Bull. Acad. Vét. de France*, 1991 (sous presse).
- [7] BRUGÈRE-PICOUX (J.), CHATELAIN (J.). — L'encéphalopathie spongiforme bovine. *Bull. Soc. Vét. Prat. France*, 1989, 73, 543-567.
- [8] BRUGÈRE-PICOUX (J.), CHATELAIN (J.), CATHALA (F.). — Aspects cliniques et épidémiologiques des encéphalopathies spongiformes subaiguës en médecine vétérinaire. *Bull. Acad. Vét. de France*, 1990, 63, 347-359.
- [9] BSE « following pattern ». *Vet. Rec.*, 1991, 128, 290.
- [10] DAWSON (M.), WELLS (G.A.H.), PARKER (B.N.J.). — Preliminary evidence of the experimental transmissibility of bovine spongiform encephalopathy to cattle. *Vet. Rec.*, 1990, 126, 112-113.
- [11] DAWSON (M.), WELLS (G.A.H.), PARKER (B.N.J.), SCOTT (A.C.). — Primary parenteral transmission of bovine spongiform encephalopathy to the pig. *Vet. Rec.*, 1990, 127, 338.
- [12] DICKINSON (A.G.), STAMP (G.W.), RENWICK (C.C.). — Maternal and lateral transmission of scrapie in sheep. *J. Comp. Pathol.*, 1975, 84, 19-25.
- [13] HSIAO (K.), SCOTT (M.), FOSTER (D.) *et al.* — Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein. *Science*, 1990, 250, 1587-1590.
- [14] IKEGAMI (Y.), ITO (M.), ISOMURA (H.) *et al.* — Pre-clinical and clinical diagnosis of scrapie by detection of PrP protein in tissues of sheep. *Vet. Rec.*, 1988, 128, 271-275.
- [15] LEGGETT (M.M.), DUKES (J.), PIRIE (H.M.). — A spongiform encephalopathy in a cat. *Vet. Rec.*, 1990, 127, 586-588.
- [16] Nutritional disorders mimic bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.*, 1991, 128, 95.
- [17] PALLSON (P.). — Rida (scrapie) in Iceland and its epidemiology. In « Slow transmissible disease of the nervous system », Ed. Prusiner S.B. and Hadlow, W.J., Academic Press, p. 357-366, New York, 1979.
- [18] PATTISON (I.H.), HOARE (M.N.), JEBBETT (J.N.). — Spread of scrapie to sheep and goats by oral dosing with foetal membranes from scrapie affected sheep. *Vet. Rec.*, 1972, 90, 465-468.
- [19] PRUSINER (S.B.), TORCHIA (M.), WESTAWAY (D.). — Molecular biology and genetics of prions. Implications for sheep scrapie, « mad cows » and the implications for BSE epidemic. *Cornell Vet.*, 1991, 81, 85-101.
- [20] SCOTT (M.), FOSTER (D.), MIRENDA (C.) *et al.* — Transgenic mice expressing hamster prion protein produce species-specific scrapie infectivity and amyloid plaques. *Cell.*, 1989, 59, 847-857.
- [21] Spongiform encephalopathy confirmed in a young Kudu. *Vet. Rec.*, 1990, 127, 606.
- [22] WEISSMANN (C.). — The prion progress. *Nature*, 1991, 349, 569-571.
- [23] WELLS (G.A.H.), HANCOCK (R.D.), COOLEY (W.A.) *et al.* — Bovine spongiform encephalopathy : diagnostic significance of vacuolar changes in selected nuclei of the medulla oblongata. *Vet. Rec.*, 1989, 125, 521-524.
- [24] WILESMITH (J.W.). — Origins of BSE. *Vet. Rec.*, 1991, 128, 310.
- [25] WILESMITH (J.W.), RYAN (J.B.M.), ATKINSON (M.J.). — Bovine spongiform encephalopathy : epidemiological studies on the origin. *Vet. Rec.*, 1991, 128, 199-203.
- [26] WYATT (J.M.), PEARSON (J.M.), SMEARDON (G.R.) *et al.* — Spongiform encephalopathy in a cat. *Vet. Rec.*, 1990, 126, 513.